

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT



REC'D 01 JUN 2005

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 16356/PCT ge	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006799	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23.06.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23.06.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N5/06, A61K35/39		
Anmelder FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER..., et al		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 5 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). <input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids <input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit <input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen <input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 		
Datum der Einreichung des Antrags 15.12.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 31.05.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Nichogiannopoulou, A Tel. +49 89 2399-8054 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006799

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-26 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-33 eingegangen am 20.04.2005 mit Schreiben vom 20.04.2005

Zeichnungen, Blätter

1/3-3/3 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
 - ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006799

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:
- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
 - ☒ Ansprüche Nr. 29-31 hinsichtlich der gewerblichen Anwendbarkeit
- Begründung:
- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 29-31 hinsichtlich der gewerblichen Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
 - ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*);
 - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
 - ☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil
 - die schriftliche Form ☐ nicht eingereicht wurde.
 - ☐ nicht dem Standard entspricht.
 - die computerlesbare Form ☐ nicht eingereicht wurde.
 - ☐ nicht dem Standard entspricht.
 - ☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.
 - ☐ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006799

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-21
Nein: Ansprüche 22-33 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-21
Nein: Ansprüche 22-33 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-28, 32, 33
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Berichts

1. Die mit Schreiben vom 20.04.2005 eingereichten Änderungen sind formell zulässig, da sie nicht über den Inhalt der ursprünglich eingereichten Anmeldung hinausgehen.

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Ansprüche 29-31 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 00/78929 A (BONNER WEIR SUSAN ; TANEJA MONICA (US); JOSLIN DIABETES CT INC (US)) 28. Dezember 2000 (2000-12-28)
- D2: BONNER-WEIR ET AL: "In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, Bd. 97, Nr. 14, 5. Juli 2000 (2000-07-05), Seiten 7999-8004, XP002144480 ISSN: 0027-8424
- D3: WO 02/059278 A (KIM JONG-HOON ; US GOVERNMENT (US); BLONDEL OLIVER (US); MC KAY RONALD) 1. August 2002 (2002-08-01)
- D4: WO 02/086107 A (INST PFLANZENGENETIK & KULTUR ; ST-ONGE LUC

(DE); HOFFMANN URSULA (DE)) 31. Oktober 2002 (2002-10-31)

D5: RAMIYA VIJAYAKUMAR K ET AL: "Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells" NATURE MEDICINE, Bd. 6, Nr. 3, März 2000, Seiten 278-282, XP000864764

2. Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(2) und (3) PCT)

Die vorliegende Anmeldung offenbart ein Verfahren zum Differenzieren von pluripotenten Stammzellen in Zellen, die ein pankreatisches Hormon (i.e. Insulin) produzieren. Das Verfahren basiert auf die Feststellung, daß adulte pluripotente Stammzellen aus exokrinem Drüsengewebe isoliert und kultiviert werden können. Unter Kulturbedingungen, die einen dreidimensionalen Kontakt der Zellen ermöglichen (z.B. in hängenden Tropfen), entwickeln sich aus solchen Stammzellen spontan dreidimensionale Zellverbände gewebeartiger Struktur, die organoide Körper. In den organoiden Körpern differenzieren sich dann die Zellen zu Hormon-produzierenden Zellen.

D1 und **D2** offenbaren, daß exokrine Zellen aus dem Pankreas sich zu pluripotenten Stammzellen de-differenzieren können. Diese Stammzellen können dann zu insulin-sekretierenden Zellen re-differenzieren und Langerhans'sche Inseln bilden. **D1** und **D2** offenbaren jedoch nicht, daß die Zellen das Vermögen zur Bildung von organoiden Körpern aufweisen. **D1** und **D2** nehmen deswegen die Neuheit und erfinderische Tätigkeit der neuen Ansprüche 1-21 nicht vorweg. Da aber die Zellen und Zellzusammensetzungen der Ansprüche 22-33 nur durch das Verfahren charakterisiert werden, durch welches sie gewonnen werden können ("product by process" Ansprüche), nehmen **D1** und **D2** die Neuheit und erfinderische Tätigkeit von Ansprüchen 22-33 gemäß Artikeln 33(2) and (3) PCT vorweg.

D3 und **D4** offenbaren die Differenzierung von embryonalen Stammzellen zu endokrinen Zellen, z.B. insulin-sekretierenden Zellen. Embryonale Stammzellen bilden unter bestimmten Kulturbedingungen embryoide Körper, woraus endokrine Vorläuferzellen selektiert werden, die darauffolgend zu endokrinen Zellen differenzieren. Künstliche Langerhans'sche Inseln werden in **D3** explizit offenbart. Es folgt, daß **D3** und **D4** die Neuheit und erfinderische Tätigkeit des Gegenstandes von

Ansprüchen 22-33 entziehen, gemäß Artikeln 33(2) and (3) PCT.

Der Vollständigkeit halber wird hiermit erwähnt, daß **D5** Strukturen im adulten Pankreas offenbart, die Stammzellen beinhalten (islet-producing stem cells, IPSCs). Diese Stammzellen können zu Langerhans'sche Inseln differenzieren. **D5** entzieht somit ebenfalls die Neuheit und erfinderische Tätigkeit von Ansprüchen 22-33.

3. Industrielle Verwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

Die Ansprüche über die ein Gutachten erstellt werden kann (siehe Punkt III) erfüllen die Anforderungen von Artikel 33(4) PCT.

PCT/EP2004/006799

16356/PCT Hz/K

(NEUE) PATENTANSPRÜCHE

- 5 1. Verfahren zur Bildung von pankreatisches Hormon
produzierenden Zellen, umfassend:
- eine Kultivierung und Differenzierung von pluripotenten
Stammzellen, die aus differenziertem exokrinen Drüsengewebe
eines Organismus gewonnen wurden und das Vermögen zur Bildung
10 von organoiden Körpern aufweisen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem primär aus dem
Organismus isolierte Stammzellen kultiviert und differenziert
werden.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem eine Aggregation der
Stammzellen zu organoiden Körpern vorgesehen ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem die Differenzierung
20 der Stammzellen in den organoiden Körpern erfolgt.
5. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem sekundär aus den
organoiden Körpern isolierte Stammzellen kultiviert und
differenziert werden.
- 25 6. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden
Ansprüche, bei dem eine Stimulation der Bildung der pan-
kreatisches Hormon produzierenden Zellen vorgesehen ist,
die eine stimulierte Vermehrung der pankreatisches Hormon
30 produzierende Zellen und/oder eine stimulierte Differen-
zierung der Stammzellen umfasst.

7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem die Stimulation mindestens eine der folgenden Stimulationsbehandlungen umfasst:

- Behandlung mit Überständen einer Primärkultur des endokrinen Pankreas,
- Behandlung mit Überständen von Zelllinien des endokrinen Pankreas,
- Co-Kultur mit differenzierten Zellen des endokrinen Pankreas,
- Co-Kultur mit Zelllinien des endokrinen Pankreas, oder
- Behandlung mit immobilisierten molekularen Wachstumsfaktoren,
- Aktivierung von mindestens einem Gen, das in die Differenzierung der Stammzellen zu den pankreatisches Hormon produzierenden Zellen involviert ist, und
- Behandlung mit in einer Flüssigkeit gelösten molekularen Wachstumsfaktoren.

8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem die Behandlung mit immobilisierten molekularen Wachstumsfaktoren eine Zellprägung mit molekularen, auf einem Träger immobilisierten Differenzierungsfaktoren umfasst.

9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem als Träger ein synthetisches Substrat, eine Zellmembran oder ein dreidimensionales Matrixsubstrat verwendet wird.

10. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem eine Identifizierung und Selektion der pankreatisches Hormon produzierenden Zellen vorgesehen ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem die Selektion der pankreatisches Hormon produzierende Zellen ein Zellsortierverfahren umfasst.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, bei dem nicht identifizierte und selektierte Zellen einer weiteren Kultivierung und Differenzierung unterzogen werden.
- 5 13. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem Stammzellen verwendet werden, die aus sekretorischen Drüsen oder Drüsen des gastro-intestinalen Traktes des Organismus gewonnen wurden.
- 10 14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem Stammzellen verwendet werden, die aus der Pankreas oder der Speicheldrüse des Organismus gewonnen wurden.
- 15 15. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem Stammzellen aus Drüsengewebe verwendet werden, das acinäres Gewebe ist.
- 20 16. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem Stammzellen von einem Wirbeltier, vorzugsweise einem Säuger verwendet werden.
17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem Stammzellen von einem Primaten, insbesondere einem Menschen verwendet werden.
- 25 18. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die pankreatisches Hormon produzierenden Zellen für pharmazeutische Anwendungen verwendet werden.
- 30 19. Verfahren nach Anspruch 18, bei dem die pankreatisches Hormon produzierenden Zellen zur Behandlung von pankreatischen Erkrankungen, einem Stoffwechselsyndrom oder Stoffwechselerkrankungen verwendet werden.

20. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem die pankreatisches Hormon produzierenden Zellen zur Behandlung von Diabetes, Hyperglykämie oder beeinträchtigter Glukosetoleranz verwendet werden.

21. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die pankreatisches Hormon produzierenden Zellen Insulin produzieren.

22. Isolierte, pankreatisches Hormon produzierende Zelle, wobei die Zelle aus einer pluripotenten Stammzelle gebildet wurde, die aus differenziertem exokrinen Drüsengewebe eines Organismus isoliert wurde und das Vermögen zur Bildung von organoiden Körpern aufweist.

23. Isolierte, pankreatisches Hormon produzierende Zelle nach Anspruch 22, die eine Humanzelle ist.

24. Zellzusammensetzung, die eine Vielzahl von pankreatisches Hormon produzierenden Zellen nach Anspruch 22 oder 23 enthält.

25. Zellzusammensetzung nach Anspruch 24, bei der die pankreatisches Hormon produzierenden Zellen mit einem Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 21 gebildet sind.

26. Zellzusammensetzung nach Anspruch 24 oder 25, die zusätzlich andere Zelltypen enthält.

27. Zellzusammensetzung nach Anspruch 26, bei der die anderen Zelltypen Stammzellen und/oder Nachbarzellen von Langerhans'schen Inseln in pankreatischem Gewebe umfassen.

28. Zellzusammensetzung nach einem der Ansprüche 24 bis 27, die ein Umhüllungs- oder Matrixmaterial enthält.

29. Verwendung einer Zelle nach Anspruch 22 oder 23 oder einer Zellzusammensetzung nach Anspruch 24 als pharmazeutische Zusammensetzung.

30. Verwendung einer Zelle nach Anspruch 22 oder 23 oder einer Zellzusammensetzung nach Anspruch 24 als autologe pharmazeutische Zusammensetzung.

31. Verwendung einer Zelle nach Anspruch 22 oder 23 oder einer Zellzusammensetzung nach Anspruch 24 zur Transplantation oder in einer medizinischen Vorrichtung.

32. Künstliche Langerhans'sche Insel, die eine Zelle nach Anspruch 22 oder 23 oder eine Zusammensetzung nach Anspruch 24 enthält.

33. Pharmazeutische Zusammensetzung, die enthält:
- mindestens eine Zelle nach Anspruch 22 oder 23 oder
mindestens eine Zellzusammensetzung nach Anspruch 24, und
- eine pharmazeutische Trägersubstanz.